

⑩ 日本国特許庁(J P)

④ 特許出願公表

③ 公表特許公報(A)

昭62-503033

① Int. Cl. 4

識別記号

序内整理番号

審査請求 未請求

④ 公表 昭和62年(1987)12月3日

A 61 K 7/16
A 23 G 3/30

6971-4C
8114-4B

予備審査請求 未請求

部門(区分) 3(2)

(全 8 頁)

⑤ 発明の名称 図形のむしろ防雨口内組成物

⑥ 特 願 昭61-502929

⑥ 翻訳文提出日 昭61(1986)12月26日

⑥ 出 願 昭61(1986)5月7日

⑥ 国際出願 FCT/DK86/00050

⑥ 国際公開番号 WO86/06625

⑥ 国際公開日 昭61(1986)11月20日

優先権主張 ⑥ 1985年5月10日 ⑥ デンマーク(D K) ⑥ 2092/85

⑤ 発 明 者 リュツツエン、クラウド・エー

デンマーク王国デーカー7100 グエイレ、ハンス・エゲデスヴェ

リック

イ 9

⑤ 出 願 人 ファーティン・ラボラトリー

デンマーク王国デーカー7100 グエイレ、ペー・オー・ボクス

299

ズ・エイ/エス (ダンスク

ティツゲグミフアプリーク・ア

ー/エス)

⑤ 代 理 人 弁理士 湯浅 恭三 外 4 名

⑤ 指 定 国 A U, B E (広域特許), C H (広域特許), D E (広域特許), F R (広域特許), I T (広域特許), J P, N L (広域特許), N O, S E (広域特許), U S

請 求 の 範 囲

1. 一般的なチューインガムまたはローテの成分のほか組成物が有効成分として原料または口腔内で変性的な条件下で原料を放出する薬理学的に受容できる物質を、任意のコーティングは考慮に入れず組成物の移置量に対し原料として計算して0.05〜80重量%の量で含有することを特徴とする、飲食後に歯肉中の酸を中和するために用いられるチューインガムまたはローテの形状をもつ図形のむしろ防雨口内組成物。

2. 含有量単位が少なくとも5%の原料、または口腔内で変性的な条件下で5%の原料を放出する量の薬理学的に受容できる物質を含有することを特徴とする、請求の範囲第1項に記載の組成物。

3. 原料0.2〜25重量%を含有することを特徴とする、請求の範囲第1項または第2項に記載の組成物。

4. 任意のコーティングを考慮に入れず実質的に下記の組成

ガム基剤 15 - 50 重量%
甘味剤 40 - 80 重量%
香味剤 0.5 - 4 重量%
原料 0.8 - 4 重量%
水、着色剤など 0 - 5 重量%

であることを特徴とする、チューインガムとして配合された請求の範囲第1項に記載の組成物。

5. 実質的に

甘味剤 80 - 99 重量%
香味剤 0 - 4 重量%

滑 剤 0 - 4 重量%

原料 0.8 - 4 重量%

水、着色剤など 0 - 4 重量%

を含有することを特徴とする、ローテとして配合された請求の範囲第1項に記載の組成物。

6. チューインガムとして配合された請求の範囲第1項に記載の組成物を、飲食の直後に歯肉酸度を中和するのに十分な量の有効原料成分を放出するのに十分な期間含むことを特徴とする、飲食後のむしろの危険度を低下させる方法。

7. ローテとして配合された請求の範囲第1項に記載の組成物を、飲食の直後に歯肉酸度を中和するのに十分な量の有効原料成分を放出するのに十分な期間含むことを特徴とする、飲食後のむしろの危険度を低下させる方法。

8. 実質的に上述され、かつ付随する明細書に示された組成物。

9. 実質的に上述され、かつ付随する明細書に示された方法。

明 細 書

図形のむしび予防用口内形成物

技術分野

本発明はチューインガムまたはローターの形状をもつ図形のむしび予防用（抗・食性、anticariogenic）口内形成物に関する。より詳細には、本発明は飲食物に歯肉内に生じる歯を中和するために用いむしび予防製品に関する。

背景技術

先行技術は食物および飲料料などのむしび誘因作用を抑制する手段を以前から追求してきた。

歯を細菌の攻撃に対して防御する方法が幾つかある。これについて説明するためには後述の今日受け入れられているむしびの理論についての簡単な記述を参照されたい。

口腔は通常は均質の保たれた生物学的環境である。食物が口腔内に入ると、これは歯によつて微細子に分割され、同時に唾液によつて濡かきされる。生物学的環境は更に口腔内に存在する微生物群が含まれる。

上記の微生物群には細菌、特に特定の群の細菌、すなわち炭水化物を産生の存在下で有機酸（特に乳酸）に分解しうる選択性細菌が含まれる。この酸は歯のエナメル質およびその下層の象牙質を攻撃し、これにより歯質が減少する。ある反応は薄いエナメル質の層が溶解することを含む。反復作用によりむしびまたは“歯に穴”が生じる可能性がある。歯質減少が際くる臨界 pH 値は 5.5 である。この値よりも強いエナメル質および下層の象牙質が溶解する。5.5 よりも高い pH ではエナメル

質および象牙質が再酸化される。

再酸化は唾液からの成分により象牙質およびエナメル質が再生されることからなる。しかし効果的な再酸化を得るには歯質減少が進行しすぎではならない。

歯の歯質減少には、口腔内適性菌叢、炭水化物、水、唾液の条件、および適正な温度の存在が必要である。これらの条件が存在しない場合、この過程は遅くならない。

従つてむしびの形成を防止する種々の方法がある。

歯垢を除去することにより歯質の条件を改善することが可能である（例えば歯磨きペースト、デンタルフロス、つまり歯垢除去剤、または歯垢除去剤の塗布）。酸に対するエナメル質の抵抗性は例えばフッ素処理により高めることができる（フッ素を含有する練り歯みがきにより歯をみがく、フッ素を含有する薬剤ですぐ歯、または歯がうがえる）。適性菌叢は例えば歯垢を妨げることにより不活性化される。

生成した酸をできるだけ速やかに唾液に中和することが可能である。唾液は、歯の腐蝕を改善するために唾液の産生を促進することができる（“自然の防衛機構”）。ここ数十年間に、人々に歯の手入れ、特に甘いものを食べるのを減らすこと、およびフッ素配合練り歯みがきで少なくとも 1 日 2 回は歯をみがきすることを教えるために多くのことがなされた。更に特定の地域では飲料水にフッ素が添加されている。これらの努力にもかかわらず、むしびはなお増加している。フッ素配合練り歯みがきは、歯を 1 日 2 回を固めておいて、むしびの頻度を 30% 以下に低下させる。

むし歯の発症度が最も大きいグループは出たばかりの永久歯をもつ子供である。毎に多くの子供は望まれるほど規則的に歯みがきをしない。西ドイツにおける調査から、1970/1971 年に 1 歳の子供が全く歯みがきをせず、10 歳の子供は不規則に歯みがきをすることが示された。歯みがきをしない子供のうち何人かはそれぞれの歯みがきに 1 分以下しかかけていない。更に多くの子供が砂糖で甘味をつけた食品をしばしば食べており、これはまた食事の間、およびその後の歯みがきをすることが困難な状況のもとで行われる場合が多い。

実際に歯みがきするのが困難であるまたは不可能である特定の状況、例えば歯肉炎、歯肉炎、または長時間の歯肉炎に関連している場合、および旅行中には、大人も歯を簡単に清潔にすることが必要となる。

このように、日常的な歯みがきに対する適切な補助として簡単なかつ実用的な形式で利用できる手段が本質的に求められている。この要求を満たす試みがすでに知られている。

その成果として特にソルビトールにより甘味をつけた砂糖無添加チューインガムがある。ソルビトールは普通条件下で分解して有機酸になることはなく、従つてむしびを形成する酸を生じないが普通より口腔内の pH を高めるからである。この種の製品の利益はこれに歯肉に対して無害である点であるがこの種の砂糖無添加チューインガムを噛んだら歯肉のむしびは予防に役立たない。

フッ素は練り歯みがきの成分であるほか口腔内、ローター、およびチューインガム中にも用いられている。特にチュー

インガムはポケットまたはパッドに入れて持ち歩くのに適している。しかし前記のようにフッ素は酸の攻撃に対するエナメル質の抵抗性のある強度を高めるにすぎない。更にフッ素の摂取に関連した毒性の観点も考慮しなければならない。

酸を中和するために各種のアルカリ性物質を用いる試みもなされている。例えば酸化マリン酸を含有するチューインガム組成物に関するアメリカ特許第 4,612 号明細書（1979）を参照されたい。しかしこの種の物質を含有する製品はその採のため全く成功していない。

JADA 96: 651-655 (1978) にはトリメチルホスフェートを含有するチューインガムについての 3 年間継続した臨床研究が記載されている。結果は満足できるものではなかった。

シー・ティー・グローブおよびシー・ジェイ・グローブ、1934: “むしびの生物学的原因”、デント・コスモス (Dent. Cosmos) 76: 1029, ならびにシー・グローブおよびシー・ティー・グローブ、1935: “アンモニアがむしびの発症因子であることを示す、ヒト唾液中の化学的研究”、22: 247 は、彼らが唾液の尿素に由来すると推定しているアンモニアがヒトのむしびに免疫に関与すると推定している。彼らはアンモニアが歯肉の形成を減少させることにより作用すると推定した。しかし他の多くの科学者がむしびは形成の傾向と唾液中のアンモニア濃度との関係を証明することができなかった（ジェイ・ホワイトおよびパール・ダブリン・バークリンゲ、1935: “唾液中のアンモニアとむしびの関係の可能性についての研究”、

ジエイ・アメリカ、ダント、アソ。(J. Amer. dent. Ass.) 22 : 488、ジョー・イー・ヤングバーグ、1935-36 : “唾液性アンモニアおよびこれとむしびの関係”、ジエイ、デン、リサ。(J. dent. Res.) 15 : 247、エム、カルシヤン、1936 : “むしびの存在および活動に関係するヒト唾液中の因子”、ジエイ、ダイト、リサ。(J. dent. Res.) 15 : 383-293。

アイ、クラインバーグおよびジョー、エツツ、ジエンスヤムス、1964 : “食前食後の口内の様々な領域における唾液のpH、ならびにこれらと歯周組織のpHおよび浸透との関係”、イン、アラヌス、オラフ、バリオ、(In Arane, Oral Biol.) 9 : 493-516に、インビオ歯槽pHは唾液のpHよりも高いことが示された。このことは歯周組織のクレープが唾液の尿素をアンモニアに変えるという事実に基づくものであるという仮説が提示された。この学説はタイー・エム・ハンセル、1972 : “ラジオメトリックにより評価した歯間pHにアセトヒドロキサン酸が与える影響”、ヘルプ、オント、アクタ(Helv. odont. Acta) 16 : 27-31により支持された。ここにはクレープ歯槽を用いるという意見および歯周組織のpHが低下することがインビオ研究により示されている。

ブール・エム・ヌタファン、1940 : “むしびおよび他の歯科疾患の発生および治療に關連して重要と思われる2因子”、サイエンス92 : 578-579は唾液中の尿素に由来するアンモニアは炭水化物を含む食物の摂取後に生成した歯垢の一部を中和するであろうという意見を述べた。更に彼は、歯の表面の歯垢および口腔内のpHが濃カルビルド層(合成尿素)に

製剤が歯垢の薬物性炭水化物により形成される酸を中和するに有効であると述べられている。これら2論文は前記リプリントよりも約20年後のものであり、両者とも尿素自体を有効なむしび予防用組成物の調製に使用できるということに対する直接的な先入観を覆っている。これに対し尿素過酸化水素は有効かつ安定な口内製剤の調製に利用できると考えられている。上記の後年の試験はすべて、むしび予防効果が過酸化水素成分によるものであるとしているからである。

現在、固形尿素過酸化水素を含有する2種の歯みがき用チューニングム製品がブーマー・タデ市販されている。すなわち、フルエティン・ラボラトリーズ・イン・シカゴ(登録商標)およびフエロサンズのカーロシン(Carolin, 登録商標)である。後者は1927年以来市販されている、ブーマー・タデ薬品カタログからこれら両製品において H_2O_2 が有効成分であると考えられているのである。これらの製品は歯の後に使用することにより有効であることが試験によつて証明された。これらは速やかに噛む(そしてよくすすぐ)ことにより歯垢のpHを歯肉浸透点に關する前記の臨界pH 5.5を超える水準にまで高めるのである。しかし化粧品に關するダイレクティブ76/788において5.0濃度委員会内用組成物に過酸化水素を添加することを禁止した。

英連邦特許673,670号明細書には歯垢中の酸を中和するための歯みがき剤が示されており、これは尿素およびクレープを含有するチューニングムが含まれる。クレープを含有するこの種のチューニングムは、クレープの不消化に導く酸性を

より上昇によつて8.5まで上昇したと述べている。

尿素およびアンモニア塩を含有する歯みがき剤を用いた臨床試験が相対する結果をええ、急速に関心が持った(文献に於いてはビー・レゴラティ、1971 : “口腔微生物学におけるアンモニアおよび尿素一文献概説”、ヘルプ、オント、アクタ(Helv. Odont. Acta) 15 : 追補7、139-146を参照されたい)。

スベリッジズ・タンデラック・アルブエルブルグ・タイディング(Sveriges Tandläkarförbundet Tidsning) 46、1963のリプリントにおいてジョー・フロスタルおよびアイ・エリクソンは尿素を炭水化物含有食品、例えば菓子、チョコレート、マーマレード、キャンデーにむしび発症の可能性をもつ度として添加することにつき述べている。彼らは食品に尿素が含有されると、炭水化物含有食品にむしび形成作用がある場合これを除去または低下せしめようであるかと結論した。しかし、むしび予防の分野で最も認められている科学者らのうちのある人々がその後行った試験により、尿素は歯垢およびむしびの低減に關して無効であるという結論が示された。ニー・アルム・フイアストンらのカリエス・リサ、(Caries Res.) 18 : 112-117、1982を参照されたい。尿素は無効であると述べられているのに対し、尿素過酸化水素(Urea hydrogen peroxide)および過酸化水素は歯垢の習慣およびむしびの程度を低減させるのに極めて有効であると述べられている。米連邦特許4,330,241号明細書(ハンス・アルム・ミュンメルマン)には、歯垢尿素過酸化水素を含有するグリニオン不含有の固形口内避けるために厳密に水分を含まない条件下で製造および保存されなければならない。また処理温度は50-60℃よりも低く維持されなければならない。

一般的なチューニングムの製造に比べれば水分が存在しなければならず、また混合温度では温度が40℃に上昇し、局部的には80℃になる。従つて英連邦特許673,670号明細書に提示されたチューニングムは尿素およびクレープの分解に比較的により製造することはできない。

上記に提示されたクレープを含有するチューニングム製品を水分のない形で製造し、50℃よりも低い混合温度を採用することは困難であり、得られる製品は使いもく不満足な官能性質をもつであろう。製造過程全体に於いてこの製剤は消毒の製造に必要な条件に相当する乾燥空気により処理されなければならない。このような条件を確立することは極めて難儀かつかり、また必要な低湿度の部屋は製造費員にとつて不費である。

さらにクレープの安定および分離を避けるために湿度が50℃を超えないことを保証するためには、混合および処理の過程で冷却する必要がある。このように低い混合温度では、均質な製品を得ることが極めて困難になる。

最後に、尿素およびクレープを共に含有する製品は特殊な防湿包装を必要とし、恐らくこれは乾燥剤をも(例えばナトリウム)の形で)内包しなければならないのであろう。

今、意外にも唾液中に存在する他の塩基と異なり尿素をチューニングムまたはローチの形の固形物のむしび予防用口内

成物の唯一の有効成分として使用できることがわかった。この種の組成物は、産後に対する有効性なしに、また他の産後を用いる場合に生じる悪影響なしに、補助的な歯の手入れを容易に行うことに属する上記の問題を解決する。

さらにこの組成物は、E.C.O委員会化粧品に関するディレクティブ76/768により与えられた、歯の過酸化水素含有製品に代わる製品に関する要求を満たす。

最後に、本発明による製品は特殊な装置なしに、それぞれチューニングゴムおよびローチの製造のための一般的な条件下で一般的な装置により製造できる。これにより、その製造は例えば上記のクレアゼ含有製品の製造よりも経費が少なく、より単純となる。

発明の記述

本発明の目的は、先行技術がもつ前記の欠点を克服するチューニングゴムまたはローチの新規な図形のむしび予防用口内組成物を提供することである。

本発明の上記および他の目的、利点および特色は、一般的なチューニングゴムまたはローチの成分のほかに組成物が有効成分として原素または口腔内で反応的な条件下で原素を放出しうる薬理学的に受容できる物質を、任意のコーティングは考慮に入れずに組成物の配置量に対して原素として計算して0.05〜80重量%の量で含有することを特徴とする。飲食後に歯垢の酸を中和するために用いられるチューニングゴムまたはローチの形の図形のむしび予防用口内組成物によって達成される。

このように本発明による組成物は過酸化水素を含有しない点

ラットおよびヒトについて試験した際にむしび増大作用をもたないことを報告している。他方、動物およびヒトについて試験した際にむしびを生じる食品は何れも酸を産生することも、テメトリーによる歯周歯肉pH試験によつて示された。従つて、テメトリーによる歯肉pH測定がむしびの進行の可能性についての重要な指示法であること、また歯肉における酸の中和手段が有効なむしび予防手段であることが一般に受け入れられている。

本発明による組成物は、これが口内に十分に長期間、好ましくは少なくとも10分間留まるのを保証するために、チューニングゴムまたはローチによって配合されなければならない。この様式の場合、飲食により産生された歯垢酸を効果的に中和する可能性が保証される。

本発明による組成物を飲食直後にかむ(chew)かまたは咀嚼する(eat)、口磨き、磨きまたは大量の歯垢がある部位において目的とする酸中和効果を得られる。

本発明による組成物を用いることにより、普通はpHが5.5よりも低いpHにまで低下し、これが通常約30〜40分間持続する状態が除かれる。本発明による組成物をそれぞれの飲食後、また間食後にも、上記の、すでに述べたような30〜40分以内に用いることにより、食物腐敗の速度が更に延長されるのが避けられる。食物腐敗減少期がより長時間持続するほどむしびの確率が高くなるというのは事実である。

本発明方法による組成物への原素の上記の方法で用いることにより、飲食後に酸が瞬時に瞬間に中和され、歯肉のpHを5.5以上に

で保つべきであり、従つてこれは前記のE.C.Oディレクティブ76/768と対応しない。さらにこの組成物は有効成分が吸着の天然成分であるので生物学的に受容でき、無毒性である(米国GRA Sリストの指示を参照されたい)。これは、有効成分が指示された用量で確切に採取される場合、受容できる歯をもつことも含む。本発明による組成物は原素と歯の歯根腐蝕を軽減し、その結果むしび予防効果が立見される。

この組成物を飲食後に採取することにより、むしびの危険性が本質的に低下する。これは、この組成物を飲食後に一定期間歯むしびが上昇することを朝晩に定期的にインビシブル試験によつて証明された。この組成物は増みこされる製品であるという状態は、第1にこの製品の有効成分が口内に分散し、むしび予防効果を生ずる必要とする部位および歯垢がききによつて効果的に酸を薄めることがしばしば歯垢である部位に達すること、第2にこの製品が口内に留まることは必要なpHを上昇を促すのに十分であることを保証する。第3に、組成物が歯垢可能な形状であることにより歯垢分泌改良効果を与え、高い酸分泌をむしび予防効果に代つて決定的に重要である。

本発明による組成物の作用をテメトリーによる歯肉pH測定によつて試験した。むしびと歯肉pHの関係は周知であり、即ちティーン・イムズエドにより「むしびの危険度が低い食品の分類、モノグラフ・イン・オラル・サイエンス」、11巻、83〜85頁、エッパ・エム・ワイヤース編著の「パーズル」、1983に記載されている。この本文中では歯肉のpH測定系において歯の産生を全く、または僅かしか示さない食品は

増大することができる。本発明による組成物を摂取することの将来性は、さらに付加的なむしび抑制作用として、炭水化物、例えばマナツタ、キャンデーおよびビスケットを消費することに対する関連がもたらげないか、または少なくともも関連がないことを含む。

本発明による組成物の効果は幾つかの過程の協調に基づくものであると考えられる。この組成物をかむか又は咀嚼することにより歯垢の分泌および歯垢の歯肉の流れが歯垢環境の希釈およびすばいに行きほどこ増加する。更に唾液という天然の緩衝液系は存在する酸の一定の中和が起ることを意味する。本発明による組成物はその含有原素がもたらげただけでなく放出されるように配合されているので、この組成物の含有原素によつてpHを5.5以上に維持するために効果的な、酸の中和が達成される。放出された原素はクレアゼによつて瞬時に炭酸アンモニウムに変えられ、さらにアンモニウムおよび二酸化炭素に変えられる。アンモニウムは存在する酸および炭酸に産生される酸と瞬時に反応し、これにより歯肉のpHは5.5よりも低い酸度減少水から5.5以上の弱酸性水準にまで高まり、pHは使用した本発明組成物を連続的にかみ、かみ/またはなめることによってこの状態に保たれる。

実際には、該歯する者はその人がどこにいても実際上の問題なしに1枚もしくは2枚以上のチューニングゴムまたは1個もしくは2個以上のローチを採取することができるので、該歯者としての歯垢中への原素の放出を食事の終了後に行わせることができる。これに対し、ある人が適切な製品で歯垢がききす

るかをすぐそこまでのためにできない。本発明による組成物を用いて原薬を直ちに放出させることは、通常むしろ望むところであるが高速にたなるのを避けることを意味する。

この組成物をチューインガムまたはトローチとしての物理的形態をもつことは、この組成物のキャリアーが緩衝を介して口内で常にその位置を占め、これによつて歯肉など刺激しにくい場所から歯と歯肉の界面が効果的に分散するのを保証されることを意味する。歯肉では経時的にまれに微片が特に多量に膜を透過し、従つて特に高い口腔作用が要求される。

前記のように、膜を調剤に中和することだけでなく、pHがあまりにも低下しないことを保証することも重要である。大部分の食物および飲料水を摂取した際に、一定部分の炭水化物が歯肉に沈着する。歯肉はまた炭水化物を除去しないならば、酸を直ちに中和することが必要であるだけでなく、獲得する炭水化物の酸のために現在存在している酸(pHを5.5よりも低下させる危険性をもつ)を中和しうることも必要である。

本発明による組成物は、緩衝により放出される緩衝剤と合わせた原薬含量が炭水化物の摂取後歯肉内に存在する酸の量を大幅に低減するように配合される。

発明の好ましい形態の記述

本発明による好ましい組成物は各用量単位に少なくとも5年の原薬を含有する。実際には、十分な効果を保証するためには原薬の低用量は常に少なくとも5mgでなければならない。この必要は5mgは勿論常に一般に比較的チューインガムの形で、あるいは数個のトローチまたはチューインガムとトローチの両方の

あろう。

| | |
|---------|-------------|
| ガム基剤 | 15 - 50 重量% |
| 甘味剤 | 40 - 80 重量% |
| 香料剤 | 0.5 - 4 重量% |
| 色素 | 0.8 - 4 重量% |
| 水、着色剤など | 0 - 5 重量% |

任意のコーティングは考慮に入れてない。

本発明によるトローチは有利には下記の組成をもつであらう。

| | |
|---------|-------------|
| 甘味剤 | 30 - 99 重量% |
| 香料剤 | 0 - 4 重量% |
| 滑剤 | 0 - 4 重量% |
| 色素 | 0.5 - 4 重量% |
| 水、着色剤など | 0 - 4 重量% |

本発明による組成物をチューインガムとして配合する場合、その形状は既知の型のチューインガム、例えば所望によりコーティングされたチューインガム片、およびチューインガムスチックもしくは希望する任意の種々の形状の塊からなり、変形する用途に応じて選ぶことができる。チューインガムは発泡ガムを含めて如何なる形状のものであってもよい。本発明によるチューインガムに使用できるチューインガム基剤については制限はない。普通の型のチューインガム基剤、例えばエマルジョン、カンパネラまたはカポゾ・ガム/5から得られるものが一般に選んでいるが、特別に製造された配合物も使用できる。その配合は前記のように目的とする型のチューインガ

形で採取することができる。本発明による組成物は組成物全体の重量に対して0.2〜25重量%の原薬を含有することが好ましい。実際にはこの範囲の含量が最良の結果を生じた。80重量%を超える原薬含量は実用には採用できない。本発明による組成物の好ましい形態を有効に利用するためには、本発明による組成物を従来の歯肉に、歯肉膜の中和に十分な量の有効原薬成分が放出されるのに十分な期間むか又はしやぶる必要がある。十分な期間とは通常は少なくとも30分、好ましくは10分の期間を意味する。組成物をどのくらいの期間使用しうるのかについては制限はなく、歯肉が歯肉を増加、またはしやぶる通過をどのくらい続けたいかにより制限される。

この組成物を口内に長時間入れておくことにより、上記の緩衝成分促進と合わせて、新たなエナジック、キヤンデータ、ブリスなどを注しがる傾向が少なくなるといふ利点が保証される。これにより歯肉pHが再炭水化物に保たれる期間をできるだけ長くすることができる。

大部分の人々は1枚のチューインガムまたは1個のトローチを例えば毎食後に摂取するだけでむしり減少効果を得ると同時に口内の衛生状態を改善するという迅速な可能性に魅力を感じるであろうと予想されるにちがいない。この点に關しては、本発明による組成物は各種添加物、例えば香味剤添加物または甘味剤を含有させることにより極めて魅力的なものになしうとされる。チューインガムおよびトローチ用の通常の添加物はすべて酌量添加できる。

本発明によるチューインガムは有利には下記の組成をもつて

めは目的とする歯肉の構造に依存する。ガム基剤に適した原料には、米国チューインガム基剤規定—適用法令、タイトル21、172.615項による物質が含まれる。

ガム基剤の重量は、任意のコーティングを考慮に入れないで組成物全体の重量に対して約15〜約90重量%、好ましくは30〜40重量%の範囲にある。

チューインガム中の他の成分の量は通常は約10〜約88重量%である。

適切な香味剤の例としては以下のものが挙げられる。ペパーミント、ライオングリーン、ユーカリ、スエバミント、フルーフレーバー、菓子および種り歯肉にき使用できる他の香味剤、香味剤混合物を含む。

本発明による組成物中の甘味成分としては、歯に有害でない甘味剤の使用が推奨される。その例はソルビトール、キシリトール、ライカザン(Lycasin、乳糖糖質)、グリセリン、アスルタイム、サツカリン、サイタラメートならびにそれらの混合物またはそれらと他の適切な甘味剤との混合物である。

本発明による組成物は、約40〜約80重量%好ましくは50〜70重量%の量の粉末ソルビトールおよび/またはキシリトールを含むことが好ましい。

ソルビトール、ライカザン、および/またはグリセリンの70重量%水溶液は約30重量%、好ましくは約0〜15重量%の量で存在することが有利である。

有効成分である原薬は従来の構造をもち、



融点132～133℃の白色結晶質固体である。これは水に易溶、エタノールおよびメタノールに僅かに可溶性、エーテルおよびクロロホルムに実質的に不溶性である。用いる尿素の品質は有効な薬局方、例えばファルマ・ノルド (Pharma Nord.) 1963-USF X×1またはBP 80に従うものでなければならぬ。

尿素のほかは本発明による組成物は口内で実質的な条件下で尿素を放出しうる薬理学的に受容できる物質を含有してもよい。その例は尿素と無機化合物たとえば炭酸マグネシウム、リン酸カルシウム、塩化ナトリウムなどとの塩および付加化合物である。

本発明による組成物の尿素含量は0.05～80重量%、好ましくは0.2～25重量%である。組成物が極めて少量の尿素を含有する場合、比較的多量の組成物を摂取する必要がある。尿素の摂取量が存在する過剰尿素の量を中和するのに十分であるように常に注意を払わなければならないからである。この量は通常は少なくとも5mgの尿素である。

本発明による組成物の用量単位の重量は通常は約0.5～約200gの範囲にある。次表は種々の型の製品の好ましい範囲を示す。

| | | |
|-------------------|------|-----------|
| コーティングなしのチューインガム | 750 | - 3500 mg |
| 糖衣付きのチューインガムタブレット | 1200 | - 6000 mg |
| チューインガムスティック | 1.5 | - 5.0 g |
| 風船ガム | 1.0 | - 7.5 g |
| 圧縮成形トローチ | 0.5 | - 3.0 g |

| | |
|-------------|-----|
| ライカシン | 100 |
| スベアミントフレーバー | 2.0 |
| 尿 素 | 1.5 |

上記組成物100gから100枚のチューインガムを製造した。

各片は15mgの尿素を含有していた。

実施例 3

下記組成のコーティングなしチューインガム：

| 成 分 | 重量% |
|-------------|------|
| チューインガム基剤 | 37.5 |
| ソルビトール粉末 | 53.0 |
| グリセリン | 5.0 |
| ペパーミントフレーバー | 2.0 |
| 尿 素 | 2.5 |

上記組成物80gから100枚のチューインガムを製造した。

各片は20mgの尿素を含有していた。

実施例 4

| 成 分 | 重量% |
|-----------|------|
| チューインガム基剤 | 40.0 |
| キシリトール | 52.5 |
| グリセロール | 3.0 |
| ユーカリフレーバー | 2.5 |
| 尿 素 | 2.0 |

上記組成物100gから100枚のチューインガムを製造した。

各枚は20mgの尿素を含有していた。

実施例 5

図型トローチ

0.5 - 3.0 g

本発明によるトローチが初級チューインガム基剤ではなく糖粉を含有しなければならないという事実を別として、トローチの適切な成分は実質的にチューインガムに関連して記述したものに対応する。

トローチは初級トローチに常用される添加物を何れも含有する。

チューインガムまたはトローチの形状の口内投与するためのむしろ非药用組成物を示す以下の実施例によつて、本発明を更に説明する。

実施例 1

下記の組成のコーティングなしチューインガム

| 成 分 | 重量% |
|----------------|------|
| チューインガム基剤 | 42.0 |
| キシリトール粉末 | 54.5 |
| ワインターグリーンフレーバー | 2.25 |
| 尿 素 | 1.25 |

上記組成物80gから100枚のチューインガムを製造した。

各片は10mgの尿素を含有していた。

実施例 2

下記の組成のコーティングなしチューインガム

| 成 分 | 重量% |
|-----------|------|
| チューインガム基剤 | 35.5 |
| ソルビトール粉末 | 51.5 |

| 成 分 | 重量% |
|-------------|------|
| チューインガム基剤 | 35.5 |
| ソルビトール粉末 | 44.5 |
| ソルビトール 70 号 | 15.0 |
| スベアミント | 2.0 |
| 尿 素 | 3.0 |

上記組成物100gから100枚のチューインガムを製造した。

各片は30mgの尿素を含有していた。

実施例 6

| 成 分 | 重量% |
|-----------|------|
| チューインガム基剤 | 31.0 |
| ソルビトール粉末 | 52.0 |
| ライカシン | 15.0 |
| フルーフフレーバー | 1.0 |
| 尿 素 | 1.0 |

上記組成物300gから100枚のチューインガムを製造した。

各片は30mgの尿素を含有していた。

実施例 7

適切な味、外観、内容物および包装系の保護を保証するために、実施例1～6により製造したチューインガムタブレットをみがき仕上げにより、またはA、BもしくはCによるフィルムを施すことにより、次のコーティング（糖衣層）および/または薄い表面層でコーティングした。

A：ソルビトール、70 号糖液として

B：キシリトール、70.0 号

水 30.0 多
C: カルナバろう 25 多
みつらう

所達により着色剤、顔料、結合剤および/または造粒の水を
攪和した。

表面層は一致的な構造を有し、各片当たりの重量が得られ
るまで施された。

実施例 8

下記組成の炭酸ガスを製造した。

| 成 分 | 重量% |
|-------------|------|
| チューイングガム基剤 | 20.0 |
| ソルビトール粉末 | 68.2 |
| ソルビトール 70 多 | 10.0 |
| フレーバー | 0.8 |
| 尿 素 | 1.0 |

上記組成物 50 多から 100 枚の炭酸ガスを製造した。各片
は 50 多の尿素有含有していた。

実施例 9

下記組成のチューイングガムを調製した。

| 成 分 | 重量% |
|------------|------|
| チューイングガム基剤 | 25.0 |
| ソルビトール粉末 | 64.0 |
| グレイシン | 10.0 |
| フレーバー | 1.0 |
| 尿 素 | 1.0 |

| 成 分 | 重量% |
|---|------|
| チューイングガム基剤 | 37.5 |
| ソルビトール粉末 | 51.5 |
| グレイシン | 5.0 |
| ペーメントフレーバー | 2.0 |
| 尿素・炭酸カルシウム付加化合物 $4(\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}) \cdot \text{CaSO}_4$ | 4.0 |

上記組成物 80 多から 100 枚のチューイングガスを製造した。
各片が 28 多の $4(\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}) \cdot \text{CaSO}_4$ を含有し、20 多の尿素有
放出可能であった。

実施例 1-11 において、口腔内で支配的な条件下で尿素有
放出しうる薬理学的に受容できる他の物質：種または 2 種以上
(例えば上記の付加化合物) を尿素有の代りに用いることができ
る。このように入れられる場合、その組成物中に用いられてい
る尿素有の量に代り、勿論等量の尿素有を放出しうる量の尿素有放
出物質を用いるべきである。

使用できる物質の他の例は下記の通りである。

$6(\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}) \cdot \text{MgSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ および $\text{CH}_4\text{N}_2\text{O} \cdot \text{NaCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$

等量の例は下記の通りである。

$6(\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}) \cdot \text{MgSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 尿素有の指示量の 1.4 倍

$4(\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}) \cdot \text{CaSO}_4$ 尿素有の指示量の 1.6 倍

$\text{CH}_4\text{N}_2\text{O} \cdot \text{NaCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 尿素有の指示量の 2.3 倍

試験結果

本発明による組成物のむしり予防効果を下記の試験により証
明した。

上記組成物 300 多から 100 本のチューイングガムスティック
を製造した。各スティックが 30 多の尿素有含有していた。

実施例 10

下記組成のトローチを圧縮成形により製造した。

| 成 分 | 重量% |
|--------------|------|
| ソルビトール粉末 | 96.5 |
| ペーメントフレーバー | 0.5 |
| ステアリン酸マグネシウム | 1.0 |
| 尿 素 | 2.0 |

各成分を混合し、一般的な打錠機により打錠した。

上記組成物 100 多から 100 錠を製造した。各錠が 20 多の
尿素有含有していた。

実施例 11

下記組成のトローチを圧製した。

| 成 分 | 重量% |
|------------|------|
| アラビヤゴム | 35.0 |
| ソルビトール | 62.7 |
| ペーメントフレーバー | 0.3 |
| 尿 素 | 2.0 |

各成分を混合し、約 1.5 多のトローチに圧製した。各トロー
チが 20 多の尿素有含有していた。

実施例 12

下記組成のチューイングガムを製造した。

まず、本発明による組成物の尿素有単位中の最低尿素有含量を判
定するために試験を行った。

それぞれ尿素有 0.5, 1.0, 1.5, 2.0 および 3.0 多の尿素有含量を
もつ重量単位につき、砂糖をシロ糖入りすずきの形で予め
め採取した直後に採取することにより試験した。

試験者について、上記のシロ糖によるすずきのうち本発明に
よる試験製品を 10 分間かむ期間中、テレストリーによる歯
pH 測定を行った。このかむ期間中の 30 分間、歯の pH 測定
を続けた。その結果は、2.0 多の尿素有を含有する重量単位によ
り最良の結果が得られたことを示した。すでに 5 多の尿素有によ
り得られる pH 上昇効果が得られ、この効果は尿素有を含まな
い組成物によつて得られる効果よりも著しく良好であつた。用
量単位当たり 20 多を結する尿素有含量はそれ以上の本質的な利
点を与えなかつた。

比較試験

臨床試験はチューリッヒ大学工歯学部、歯病予防学および予
防歯科学生体工学ユニット、歯科学研究所において、ゾグター・
タイ・インファントの指導のもとに行われた。

1) シロ糖溶液 (15 ml, 0.3 ユニツト/多) で 2 分間すいた後、
30 分間の監視期間。

2) 1) で用いたシロ糖溶液で 2 分間すき、15 分間の休
息期間。

一般的にシロ糖無添加型のソルビトール甘味チューイングガ
(ガム 31) を 10 分間かみ、次いで 30 分間の監視期間。

3) 2) と同じ試験手順、但しシロ糖無添加のソルビトール

